

症例報告

黄色ブドウ球菌性髄膜炎からクリオグロブリン血症による 腎不全と clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) を呈した 1 成人例

下園 孝治^{1)*} 是永 秀樹¹⁾ 馬渡 玲子²⁾ 築島 直紀¹⁾

要旨：症例は 59 歳の男性。腰痛，発熱で入院し，MRI で第 3，4 腰椎に T₂ 高信号域をみとめ，化膿性脊椎炎と診断された。髄液細胞数の上昇があり，髄膜炎を合併していた。頭部 MRI 画像で可逆性脳梁膨大部病変がみられ clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) と診断した。血液培養でメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (*methicillin-susceptible staphylococcus aureus*; MSSA) が陽性で，抗菌薬治療 2 週後に急激に昏睡状態となり同時にクリオグロブリンが陽性の腎不全となった。人工透析，ステロイドパルスで症状は改善した。MERS においても合併症に注意が必要である。

(臨床神経 2016;56:318-322)

Key words：黄色ブドウ球菌，髄膜炎，クリオグロブリン，腎不全，可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症

はじめに

近年小児科領域を中心に頭部 MRI 拡散強調画像で脳梁膨大部に可逆性病変を呈する脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion; MERS) が提唱され報告例が増えつつある¹⁾²⁾。我々はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (*methicillin-susceptible staphylococcus aureus*; MSSA) による脊椎炎および髄膜炎の成人例を経験したが，初期の画像所見で MERS と診断した。抗菌薬に良好な反応を示しながら，その経過中に腎不全となり，昏睡状態まで意識レベルが悪化し人工呼吸器管理を要した。クリオグロブリン陽性で，人工透析，ステロイドパルス療法で治癒できた。細菌感染を契機に発症する例は稀であり，予後良好が多いとされる MERS であるが，合併する病態により重症度も異なることがあり疾患のスペクトルの広がりを示す 1 例と思われる。

症 例

患者：59 歳 男

主訴：腰痛，発熱

既往歴：高血圧，耐糖能異常を指摘されていたが未治療，定期的内服薬無し。

家族歴：特記事項無し。

生活歴：喫煙は 31 歳まで 20 本/日 以後中止，飲酒 3~4 合/40 年間 受診の直前まで。

現病歴：2013 年 2 月，入院の 4 日前に仕事に腰痛が出現し当院外来を受診，鎮痛剤処方され帰宅。3 日後に腰痛に加え発熱もみられ動けなくなり救急車で来院した。

来院時一般身体所見：血圧 162/68 mmHg，体温 38.6°C，脈拍 98/min，呼吸 16/min，SPO₂ 97% (room air)。末梢がややチアノーゼ気味で，腰背部に圧痛あり。表在性リンパ節腫脹無し，皮疹無し。神経所見：意識は清明。脳神経系には異常所見なし。臥位での筋力評価は上下肢には麻痺はないが痛みで力が入らない状態。可動域の制限なし。深部腱反射は正常。筋トーンは正常。病的反射は陰性。自覚的な感覚障害の訴えはなかった。

入院後経過：発熱，腰痛の原因精査で行った腰椎 MRI T₂ 強調画像で L3，L4 に椎体の高信号を確認し (Fig. 1a, b)，化膿性脊椎炎と診断し cefazolin 4 g/day を開始した。この病変は約 1 か月後には高信号域の広がりがあったことから活動性であると考えた (Fig. 1c, d)。血液検査では白血球は 6,800/ μ l であったが CRP 28.5 mg/dl と著明な炎症反応があり，BUN/Cr 74/3.43 と尿たんぱく陽性の腎機能障害を伴い，口渴など脱水徴候がみられた。HbA1c は 6.7% であった。第 2 病日に嘔りにくさの訴えがあり，頭部 MRI 検査で脳梁膨大部に拡散強調画像 (DWI) で高信号で見かけの拡散係数 (apparent diffusion

*Corresponding author: 健和会大手町病院内科 [〒 803-8543 北九州市小倉北区大手町 15-1]

¹⁾ 健和会大手町病院内科

²⁾ 健和会大手町病院整形外科

(Received October 2, 2015; Accepted February 24, 2016; Published online in J-STAGE on April 28, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000824

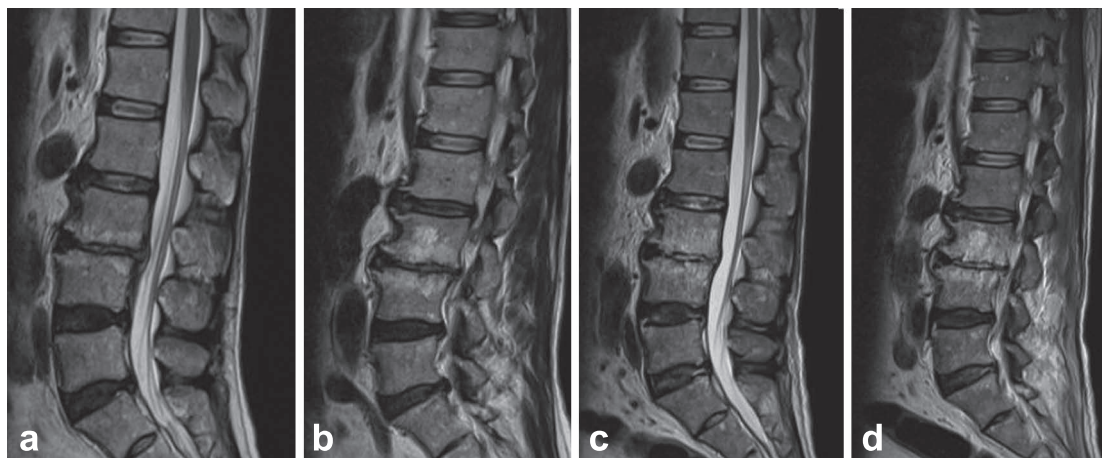


Fig. 1 T₂-weighted sagittal MRI (1.5 T; TR/TE 4,000/103) of the spine.

The image in panel (a) and (b), obtained on admission, show high-signal-intensity at L3 and L4 suggesting spondylitis. The image in panel (c) and (d), follow-up magnetic resonance imaging taken after 28 days, show more prominent high intensity area.

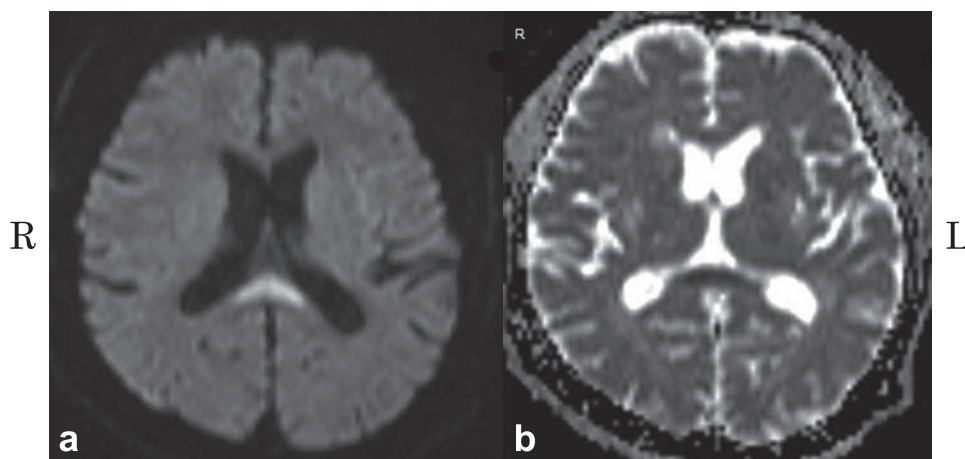


Fig. 2 Brain magnetic resonance imaging.

Diffusion-weighted image on 2nd day of admission showing high-signal-intensity in the central portion of splenium of the corpus callosum (a). Transvers apparent diffusion coefficient image showing low-signal intensity in the same lesion (b).

coefficient; ADC) は低下の病変を認めた (Fig. 2a, b). 髄液検査で細胞数 680 (多形核球 657, 単核球 23) / μ l, タンパク 92 mg/dl と上昇, 糖は 40 mg/dl (同時血糖 178 mg/dl) と低下しており細菌性髄膜炎と診断し, 抗菌薬を ceftriaxone (4 g/day) と vancomycin (1.5 g/day) に変更した. 血液培養で MSSA と判明したため vancomycin は 4 日間中止した. 髄液の塗抹検査, 培養検査では陰性で, 経食道心エコーでは vegetation など心内膜炎の異常所見を認めなかった. 治療開始後は腰痛は軽快しつつあり, 第 8 病日の髄液検査では細胞数は 95/ μ l と低下傾向であった. しかし第 10 病日に再度しゃべりにくさを自覚し第 11 病日には訴えが聞き取りにくく, 自分でも「頭がおかしい」というジェスチャーをするようになった. 同時に尿タンパクが 3 g/日以上になり, 尿量も急激に減少し腎機能が悪化, 利尿剤にも反応なく, 第 13 病日には無尿となり第

14 病日に透析治療を開始した (Fig. 3). 同日の髄液検査では細胞数は 18/ μ l, タンパク 53 mg/dl で改善傾向は続いていた. 第 15 日の朝には痛み刺激によろやく顔をしかめる昏睡状態になり, 舌根沈下, 呼吸状態不安定で人工呼吸器管理となった. 脳波検査では全般性の著明な徐化で, 非けいれん性てんかん重積を示唆する所見などはなかった. 薬剤性の意識障害も考慮し抗菌薬 (CTR) は中止する一方, ヘルペス脳炎も否定できずアシクロビルを 3 日間, 髄液ヘルペス PCR 検査の陰性が確認できるまで投与した. 抗糸球体基底膜抗体は陰性であったがクリオグロブリンが陽性を示した. HCV 抗体は陰性であった. リウマチ因子, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 SSA 抗体, 抗 SSB 抗体, 抗 GAD 抗体, 免疫電気泳動では異常をみとめず, Epstein Barr Virus, 麻疹などのウイルス抗体検査でも既感染パターン, 血中アンモニアも正常, ビタミン値

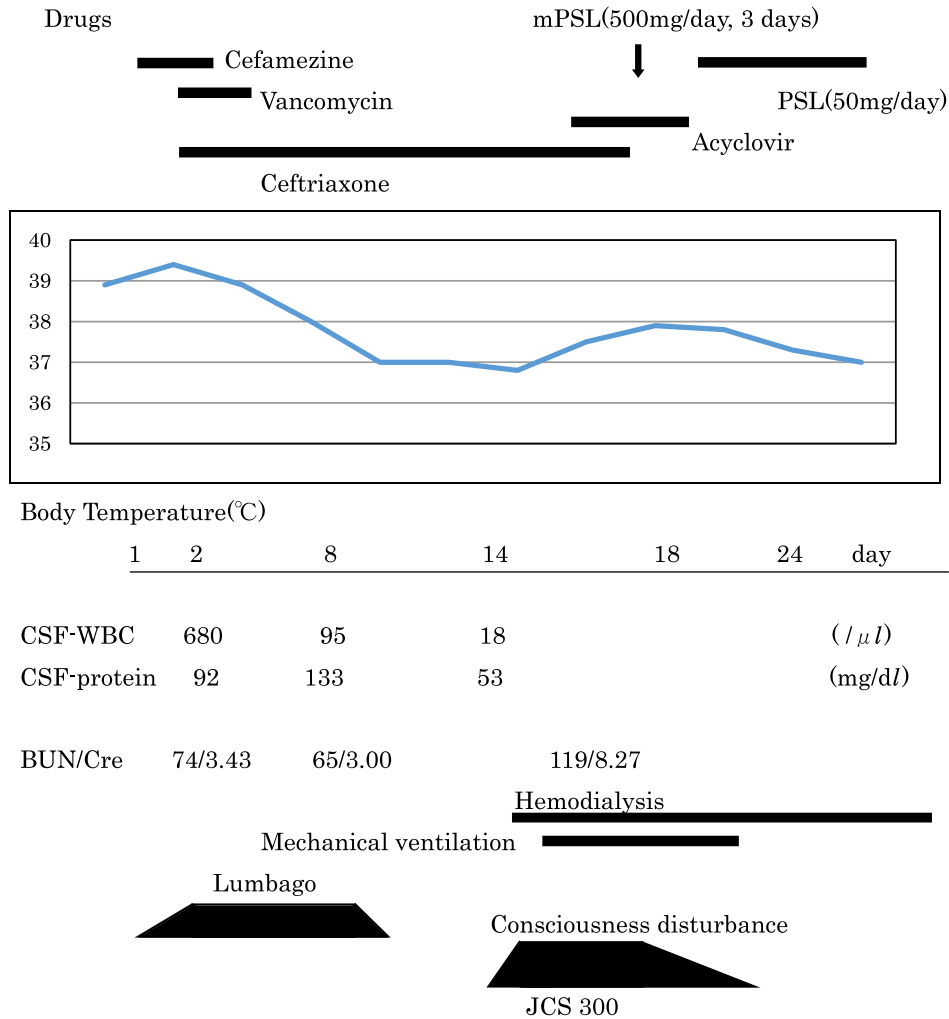


Fig. 3 The clinical and laboratory course (first three weeks).

Antibiotic therapy was effective for treating lumbago and fever. Pleocytosis in the CSF also decreased during the therapeutic course. On day 14 after admission, he rapidly fell into a coma along with renal failure. His consciousness level improved by high-dose intravenous corticosteroids therapy. CSF-WBC; cerebrospinal fluids white blood cell count.

(B1, B12, 葉酸)も正常範囲であった。第10病日の再度の頭部MRI検査では、造影剤は使用できなかったが、新たな病変はなく脳梁部膨大部の高信号も消失していた。以上から意識障害の原因として続発性の脳症の可能性を考え第17病日ステロイドパルス治療(methylprednisolone 500 mg/日, 3日間)を開始したところ 開始後3日目には意識状態が改善し開眼され、第20病日に抜管できた。ステロイド内服(prednisolone 50 mg/日)を継続し、腎機能もその後に徐々に改善みられ、最終的には第70病日には透析から離脱できた。その後も一時的に薬剤性と思われる汎血球減少、転倒による頭部打撲などのエピソードがあったが、意識障害の再燃などはなく経過良好でリハビリテーション後に第122病日に歩行退院した。

考 察

本例の初期の病態は化膿性脊椎炎から波及したブドウ球菌性髄膜炎で、軽度の神経徴候と第10病日には消失した特徴的な脳梁膨大部病変の画像所見からMERSと考えられた¹⁾²⁾。MERSは予後良好であることが多いが、本例では腎不全、意識障害が続発した稀な例である。ブドウ球菌性菌血症からの椎体炎は高齢者に増えつつあり³⁾、それからの髄膜炎はこれまでにも知られている⁴⁾。続発した意識障害の原因としては、当初は菌血症から心内膜炎、心原性脳塞栓の発症が疑われたが、経食道心エコーでは疣贅は検出されずその後繰り返した頭部MRI検査、頭部CT検査では新たな異常所見無く脳梗塞は否定された。またMERSの鑑別に挙がる急性散在性脳脊髄炎(ADEM)も画像所見から否定的であった。薬剤の影響や急性副腎不全も鑑別に挙がったが、肝機能異常や電解質異常

などは軽度であった点や著明な血糖値異常もなかった点から、またブドウ球菌性の *toxic shock syndrome* は特徴的皮疹もなく、血圧も保たれていたなどからいずれも否定的であった。細菌感染が契機となり腎不全と脳症が合併する病態は病原性大腸菌による *hemolytic uremic syndrome* が知られているが、尿毒症がなくても脳症を発症する例もあることから、脳症の発現には腎炎とは異なる何らかの免疫反応応答の可能性がある⁵⁾。今回の例についても腎不全と脳炎・脳症を区別して考察する。

腎不全については尿タンパクが入院当初からみられており、潜在性に腎障害は進行していたと思われる。クリオグロブリン血症では種々の程度のタンパク尿がみられるが腎不全に至るのは5%以下とされる⁶⁾。腎生検は施行しなかったので免疫組織学的所見はないが、抗糸球体基底膜抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCAは陰性で血管炎を積極的に支持する所見はなかった。ブドウ球菌感染による急速進行性糸球体腎炎によるネフローゼ症候群が知られており⁷⁾⁸⁾、さらに本例では抗菌薬など多くの薬剤も投与されており、これらの複合的な要因の結果として末梢循環障害を基盤とする腎不全を発症したものと推定した。

頭部MRIのDWI像で高信号の可逆性脳梁膨大部病変は感染症を始めたとして代謝異常、抗てんかん薬の投与・中断、高山病、血管炎など様々な病態にみられる⁹⁾¹⁰⁾。ADCmapで低信号の場合には脳梗塞による虚血性病変の場合のように細胞毒性浮腫を示唆し、一般に不可逆性である。これに対してMERSではこのDWI高信号かつADC低信号の脳梁膨大部病変は1週間ほどで消失し、臨床症状も1か月以内に後遺症無しに回復するのが特徴とされる²⁾。本例ではステロイド投与を行う直前の段階では脳梁膨大部病変は改善していた。このMERSの特徴的画像の機序として血液脳関門の破綻による血管性浮腫、髄鞘浮腫、軸索内浮腫など様々な仮説が提唱されているが結論は出ていない¹⁾²⁾。低ナトリウム血症の関与も示唆されているが本例では電解質異常はなかった¹¹⁾。

MERSは小児を中心とした本邦での集計によると、感染症が契機となったもののうちインフルエンザを始めとするウイルス感染が大部分で、細菌感染が占める割合は約3%と少ない¹²⁾。これまでに黄色ブドウ球菌感染を契機として脳梁膨大部病変が出現した例としてはブドウ球菌性敗血症の例¹³⁾、心内膜炎の合併例など¹⁴⁾わずかしかない。ブドウ球菌類は化膿性病巣を形成する以外にexotoxinの産生、superantigenによるリンパ球刺激から各種のサイトカイン誘導などを惹起する¹⁵⁾。発症から2週後に意識レベルが増悪したという点からは、傍感染性に宿主の免疫応答に関与し脳症が惹起された可能性を考えた。ステロイドパルス療法が有効であったことは免疫学的機序が示唆されるが、炎症性サイトカイン類や抗ガングリオシド抗体などは測定しておらず、他にクリオグロブリン血症からの腎不全に起因する代謝性の要因も影響した可能性も残されている。MERSは名前のおりに軽症の脳炎・脳症を示しており、昏睡に至るほどの意識レベル低下は通常は起こ

りにくい。しかし今回の例のように先行感染そのものの影響や、合併する病態によっては重症化する可能性があることに注意が必要である。感染が契機になる場合に、菌種の違いによってどのように病像が異なるのかなど、未だ症例数も少なく、症例蓄積による新たな知見の集積が期待される。

本例の概要は第305回日本内科学会九州地方会(熊本)で発表した※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Neurology* 2004;25:1854-1858.
- 2) Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009;31:521-528.
- 3) Yoshimoto M, Takebayashi T, Kawaguchi S, et al. Pyogenic spondylitis in the elderly: a report from Japan with most aging society. *Eur Spine J* 2011;20:649-654.
- 4) Marks HS, Allison SP. *Staphylococcus aureus* meningitis from osteomyelitis of the spine. *Postgrad Med J* 1989;65:941-942.
- 5) Takanashi J, Taneichi H, Misaki T, et al. Clinical and radiologic features of encephalopathy during 2011 E coli O111 outbreak in Japan. *Neurology* 2014;82:564-572.
- 6) Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-788.
- 7) Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection: a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 1995;47:207-216.
- 8) Handa T, Ono T, Watanabe H, et al. Glomerulonephritis induced by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Exp Nephrol* 2003;7:247-249.
- 9) Tani M, Natori S, Noda K, et al. Isolated reversible splenic lesion in adult meningitis: A case report and review of the literature. *Int Med* 2007;46:1593-1596.
- 10) Doherty MJ, Jayadev S, Watson NF, et al. Clinical implications of splenic magnetic resonance imaging signal changes. *Arch Neurol* 2005;62:433-437.
- 11) Takanashi J, Tada H, Maeda, et al. Encephalopathy with a reversible splenic lesion is associated with hyponatremia. *Brain Dev* 2009;31:217-220.
- 12) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012;34:337-343.
- 13) Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *New Engl J Med* 1998;339:520-532.
- 14) Hong JM, Joo IS. A case of isolated and transient splenic lesion of the corpus callosum associated with disseminated *Staphylococcus aureus* infection. *J Neurol Sci* 2006;250:156-158.
- 15) Fukagawa K, Izumi M, Higuchi K, et al. Reversible splenic lesion associated with *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Intern Med* 2013;52:1147-1148.

Abstract

A case of Staphylococcus aureus meningitis associated with cryoglobulin-related renal failure and clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesionKoji Shimozono, M.D., Ph.D.¹⁾, Hideki Korenaga, M.D.¹⁾, Reiko Mawatari, M.D.²⁾ and Naoki Tsukishima, M.D.¹⁾¹⁾Department of Internal Medicine, Otemachi Hospital²⁾Department of Orthopedic Surgery, Otemachi Hospital

A 59-years old man, having untreated hypertension and diabetes, was admitted to our hospital because of lumbago and fever. A T₂-weighted image of spine showed increased signal intensity of vertebra at L3 and L4. *Methicillin-susceptible staphylococcus aureus* (MSSA) infection was confirmed by blood culturing. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed pleocytosis. Diagnosis of pyogenic spondylitis with bacterial meningitis was made. Diffusion-weighted magnetic imaging of the brain disclosed a focal hyperintense lesion in the corpus callosum which showed a low coefficient in the apparent diffusion coefficient mapping. This finding suggests a clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). His symptoms temporarily ameliorated by antibiotic therapy. Two weeks later, however, his conscious level rapidly worsened to comatose state. Concomitantly he developed acute renal failure with severe proteinuria. Serum serology showed a positive cryoglobulin test. Mechanical ventilation, hemodialysis and steroid pulse therapy improved his consciousness with a resultant complete recovery of all symptoms. We emphasize the possible complications in some cases of MERS.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:318-322)

Key words: clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS), Staphylococcus aureus, meningitis, cryoglobulinemia, renal failure
